

Aktivitas Antihiperlikemik Fraksi Ekstrak Etanol Daun genjer (*L.Flava*) pada Tikus Diabetes Nefropati

Yithro Serang^{1*}, Yahya Febrianto², Rizky Ardian Hartanto Sawal³

^{1,2,3}Fakultas Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Nusaputera

Abstract

Diabetes mellitus (DM) type 2 can cause complications such as diabetic nephropathy (DN). Genjer leaf (L. flava) can be used as a treatment on the conditions of this study. This research purpose is to know antihyperglycemic activity fractions-fraction ethanol extracts of Africa leaves, repair and regeneration kidney function. This research used 35 white male wistar rats conditioned DM type 2 for 24 days. Rats were divided into 7 groups, group I, group II negative control using STZ-NA 65 mg/kg and 230 mg/kg, group III positive control with glibenklamid 0.45 mg/kg, Group IV ethanol extracts of africa leaves 400 mg/kg, Group V fraction n-heksan 100 mg/kg BB, Group VI fraction of ethyl acetate 100 mg/kg, and Group VII water fraction 100 mg/kg. Data analysis using ANOVA test followed LSD Post Hoc. The results showed that administering fraction-fraction of ethanolic extract of genjer leaf (L. flava) at doses 100 mg/kg BB can lower glucose levels on rat with diabetic nephropathy.

Keywords: fractions ethanolic extracts of genjer leaf (L. flava), creatinin serum, diabetes nefripathy

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit gangguan metabolik yang diakibatkan oleh karena sel pankreas tidak dapat memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. Insulin sangat dibutuhkan tubuh karena insulin bekerja menurunkan kadar glukosa darah. Insulin dihasilkan oleh sel β yang membentuk pulau langerhans di kelenjar pancreas (Betteng, 2014). Nugroho mendefinisikan DM sebagai suatu manifestasi utama dari hiperglikemia (Nugroho, 2006). Prevalensi melitus pada tahun 2018 berdasarkan diagnosis dokter di seluruh Indonesia mencapai angka 1 juta pasien. Hal ini menjadikan diabetes melitus sebagai salah satu penyakit yang banyak angka kejadiannya (Riskerdas, 2018).

Diabetes nefropati (DN) merupakan gangguan ginjal yang sering kali menyertai kasus DM (DM tipe 1 dan DM tipe 2). Diabetes nefropati adalah penyakit ginjal yang seringkali menyertai stadium lanjut penyakit diabetes melitus, dimulai dengan hiperfiltrasi, hipertrofi ginjal, mikroserum albumin, dan hipertensi, seiring waktu akan terjadi proteinuria dengan tanda tanda lain penurunan fungsi ginjal, dan akhirnya menyebabkan penyakit ginjal terminal (Simatupang & Wijaya, 2010). Kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol merupakan faktor pemicu terjadinya kerusakan ginjal, sehingga menyebabkan perubahan hemodinamik, metabolisme, disfungsi endotel, aktivasi sel inflamasi, dan perubahan ekspresi vaskular sel. Hiperglikemia adalah faktor utama penyebab nefropati. Di samping itu terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya nefropati antara lain hipertensi, genetik, dan kebiasaan merokok (Remuzzi et al., 2002).

Daun genjer (*L. flava*) merupakan salah satu tanaman yang memiliki khasiat dalam mengobati berbagai penyakit. Tanaman genjer merupakan

*corresponding author: Yithro Serang

Fakultas Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Nusaputera

Email: ithoserang@gmail.com

Summited: 30-11-2020 Revised: 10-01-2021

Accepted: 20-02-2021 Published: 23-06-2021

tanaman rumput liar yang tumbuh di lingkungan berair. Genjer sering dimanfaatkan masyarakat sebagai sayuran. yang menggunakan genjer pernah dilakukan dimana hasilnya menunjukkan bahwa genjer mengandung antioksidan.

Senyawa aktif di dalam ekstrak daun genjer (*I. flava*) adalah saponin, alkaloid, terpenoid, steroid, kumarin, flavonoid (luteolin), asam fenolat, lignin, *xanton*, antrakuinon, *adotide*, sequiterpene lactones, Luteolin 7-O-glucosides, luteolin 7-O-glucuronide, *steroid glikosides*, *vernonioside* A, B, A1, A2, A3, B2, B3 dan A4. Hasil karakterisasi senyawa sesquiterpen adalah lactone, epivernodalol, dan *elemanolide* lainnya. Ekstrak daun genjer juga mengandung senyawa *Thiamine*, *Pyridoxine*, asam askorbat, *Glycine*, *Cysteine* dan *casein hidrolisate* dalam jumlah yang besar. Senyawa utama yang diisolasi dari daun genjer adalah senyawa sesquiterpen lakton. Senyawa ini mengandung vernodalin, vernodalol dan *11, 13-dihydrovernodalin*. Daun genjer mengandung minyak esensial seperti *eucalyptol* (1,8 *cineole*, 25%), *beta pinene* (14.5%), *myrtenal* dan senyawa lainnya yang termasuk jenis *alpha-muurolol* (45,7%) (Farombi & Owoe, 2011).

Ekstrak etanol daun genjer (*I. flava*) terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit *swiss webster* jantan (Kusuma, 2015). Hasil pengujian aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun genjer terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah serta memberikan efek perbaikan fungsi ginjal dan regenerasi sel tubulus ginjal pada dosis 400 mg/kg BB tikus (Atangwho et al., 2007). Pada penelitian ini peneliti akan menggunakan metode fraksinasi. Fraksinasi merupakan metode pemisahan senyawa organik berdasarkan kelarutan senyawa-senyawa dalam dua pelarut yang tidak saling bercampur. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk meningkatkan potensi pengobatan diabetes neurofatik dengan menggunakan daun genjer sebagai opsi terapi untuk masyarakat.

Metode

Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental. Untuk mengetahui aktivitas antihiperqlikemi dan perbaikan fungsi ginjal fraksi etanol daun genjer (*I. flava*) Pada penelitian ini dilakukan pembentukan model hewan diabetes terhadap tikus jantan wistar. Penelitian ini dilakukan dalam 7 kelompok hewan uji dan pada setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok kontrol normal, kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan dosis glibenklamid 0,09 mg/kg BB dan kelompok uji ekstrak daun genjer dengan dosis 400mg/kg BB, fraksi n-heksana daun genjer dengan dosis 100 mg/kg BB tikus, sediaan uji fraksi etil asetat daun genjer dosis 100 mg/kg BB tikus dan kelompok uji sediaan fraksi air daun genjer dosis 100 mg/kg BB tikus.

Subjek dan Lokasi Penelitian

Subjek penelitian ini adalah tikus jantan galur wistar yang berumur 6-8 minggu dengan berat badan berkisar antara 150-200 gram, mempunyai aktivitas yang normal dan dalam kondisi sehat. Tikus diperoleh dari laboratorium Farmakologi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta. Penelitian ini dilakukan di PAU (Pusat Antar Universitas) Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.

Alat, Bahan, dan Hewan Uji

1. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah peralatan maserasi, corong pisah, spektrofotometer, spuit, *sentrifuge*, mikroskop, *Sterling-Bidwell*, mikroskop Olympus CX-21.

2. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun genjer (*I. flava*), etanol 96%, pelarut *xilen*, kloralhidrat, STZ, nikotinamide, glibenklamid, glukosa monohidrat, amoniak, kloroform, asam klorida, *reagen mayer*, *reagen dragendroff*, reagen glukosa, reagen *lieberman burchard*, reagen kreatinin.

3. Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang berumur 6-8 minggu dengan berat badan 150-200 g. Tikus yang digunakan sebanyak 35 ekor dan pengelompokan dibagi menjadi 7 kelompok perlakuan dengan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus.

Analisa Hasil

Analisis data yang diperoleh pada penelitian ini merupakan data yang dianalisa untuk mendapatkan dosis yang paling efektif sebagai antihiperlikemik pada tikus jantan putih. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik yang digunakan untuk uji terdistribusi normal dengan metode *Saphiro Willk*. Apabila data tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$) maka akan dilanjutkan dengan uji non parametrik. Apabila data terdistribusi normal ($p > 0,05$) maka akan dilanjutkan dengan uji parametrik analisis varian satu arah dan varian dua arah (*ANOVA*). Analisis dilanjutkan dengan *Post Hoc Test* yaitu *Tukey* untuk melihat apakah terdapat perbedaan diantara masing-masing kelompok perlakuan.

Hasil

1. Hasil Pengeringan dan Pembuatan Serbuk

Daun genjer yang diperoleh dalam kondisi segar sebanyak 15 kg dikeringkan menggunakan oven pada suhu 50° C. Simplisia yang diperoleh sebanyak 7 kg. Simplisia selanjutnya digiling menggunakan mesin penggiling dan diperoleh serbuk kering daun genjer sebanyak 3 kg. Rendemen serbuk yang diperoleh adalah 42,85%. Hasil perhitungan rendemen serbuk daun genjer adalah 42,85%.

2. Hasil Pembuatan Ekstrak Etanol

Serbuk genjer digunakan dalam pembuatan ekstrak etanol sebanyak 1500 gram. Metode yang digunakan dalam pembuatan ekstrak etanol daun genjer adalah metode maserasi. Pelarut yang digunakan adalah etanol 96%. Serbuk daun genjer sebanyak 1500 gram dilarutkan ke dalam pelarut etanol sebanyak 7500 mL (1:75 L). Proses

maserasi dilakukan selama lima hari dengan sesekali dilakukan penggojokan. Hasil maserasi kemudian dipekatkan dengan *Vacum Rotary Evaporator* pada suhu 50° C hingga diperoleh ekstrak kental daun genjer. Ekstrak kental kemudian dimasukkan ke dalam oven selama lima hari hingga diperoleh ekstrak daun genjer. Hasil rendemen ekstrak etanol dari serbuk daun genjer adalah 22,63%.

3. Hasil Pembuatan Fraksi

Proses fraksinasi dilakukan dengan metode fraksinasi bertingkat. Pada awalnya dimulai dengan n-heksan sebagai pelarut non polar, etil asetat sebagai pelarut semi polar, dan air yang berperan sebagai pelarut polar. Tujuannya agar proses pengikatan senyawa dapat terjadi secara bertahap dan seluruh senyawa tidak ditarik oleh pelarut polar yang bersifat menarik seluruh senyawa (Saifudin, 2014). Proses fraksinasi yang dilakukan adalah fraksinasi cair-cair bertingkat dimana menggunakan tiga jenis pelarut yaitu n-heksan, etil asetat, dan air dengan hasil rendemen masing-masing adalah 10,20%, 29,67%, dan 12,67%.

4. Hasil Uji Kandungan Kimia Ekstrak dan Fraksi

Identifikasi kandungan kimia ekstrak daun genjer dilakukan secara kualitatif dengan kromatografi lapis tipis (KLT). Plat KLT yang digunakan adalah plat silika gel F254. Proses penotolan ekstrak dan fraksi daun genjer dilakukan pada jarak ± 1 cm dari tepi bawah plat dengan menggunakan pipa kapiler, kemudian dikeringkan dan dielusi dengan fase gerak yang sudah ditentukan untuk masing-masing senyawa. Elusi dihentikan ketika pergerakan fase gerak sudah sampai pada garis batas atas setelah itu noda-noda permukaan plat diperiksa dibawah sinar UV pada Panjang gelombang 254 nm dan 366 nm, kemudian diamati hasil nodanya pada masing-masing senyawa (Hanani, 2015). Hasil identifikasi kandungan senyawa kimia ekstrak dan fraksi dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil identifikasi golongan senyawa kimia dengan metode KLT

Senyawa	Hasil setelah disemprot		Hasil			
	254 nm	366 nm	Esktrak etanol	Fraksi n-heksan	Fraksi etil asetat	Fraksi air
Flavonoid	Kuning kehijauan	Kuning kehijauan	+	-	+	+
Alkaloid	Cokelat jinga	Cokelat jinga	+	+	-	-
Saponin	Biru	Biru	+	-	+	+
Terpenoid	Merah keunguan	Merah keunguan	+	-	+	+

Identifikasi flavonoid menggunakan quersetin sebagai pembanding karena senyawa ini merupakan suatu senyawa golongan glikosida flavonol. Pada identifikasi senyawa flavonoid menggunakan fase gerak kloroform:etil asetat (6:4). Bercak berwarna kuning kehijauan yang merupakan indikator adanya senyawa flavonoid muncul pada pengamatan menggunakan lampu sinar UV 254 dan 366 nm. Hal ini membuktikan bahwa sampel mengandung senyawa flavonoid.

Identifikasi alkaloid dilakukan dengan menggunakan fase gerak toluen:etil asetat:dietil amin (7:2:1). Hasil dilihat setelah plat KLT di semprot dengan pereaksi *dragendorf* untuk menampakkan bercak atau noda pada plat KLT. Bercak atau noda berwarna coklat hingga jingga dapat dilihat di bawah UV 254 dan 366 nm. Bercak atau noda berwarna coklat hingga jingga ini membuktikan adanya senyawa golongan alkaloid pada ekstrak daun afika.

Uji KLT steroid menggunakan pelarut pengembang n-heksan:etil asetat (93:7). Identifikasi steroid menggunakan stigmaterol 10 mg/ml etanol sebagai pembanding. Hasil dapat dilihat setelah plat KLT disemprot dengan

pereaksi Liberman-Bourchat. Bercak atau noda berwarna keunguan dapat dilihat di bawah sinar tampak.

Identifikasi saponin menggunakan fase gerak kloroform:metanol:air (64:50:1). Hasil dilihat setelah plat KLT disemprot dengan pereaksi Liberman-Bourchat untuk menampakkan bercak atau noda. Pada pengamatan dengan lampu sinar UV 366 nm tampak bercak berwarna biru-merah bata pada sampel dan pembanding. Hal ini membuktikan bahwa sampel mengandung saponin.

5. Hasil Pengukuran Rata-rata Berat Badan Tikus

Pada penelitian ini menggunakan hewan uji tikus albino galur wistar berkelamin jantan, berusia 2-3 bulan dengan berat badan 180-192 gram yang kemudian dikondisikan dalam keadaan diabetes melitus dengan cara diinduksi STZ-NA. Tikus dikelompokkan ke dalam 7 kelompok lalu ditimbang berat badannya secara bertahap pada hari ke-0 (T0), hari ke-3 (T1), hari ke-24 (T2), hari ke-31 (T3), dan hari ke-39 (T4). Hasil penimbangan berat badan tikus selama masa perlakuan dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Rata-rata penimbangan berat badan tikus

Kelompok	Rata-rata penimbangan berat badan tikus (Rata-rata \pm SD)				
	T0	T1	T2	T3	T4
Normal	187,2 \pm 3,96	191,8 \pm 3,70	211,8 \pm 4,87	219,4 \pm 5,18	227,4 \pm 5,41
Negatif	190 \pm 3,32	186 \pm 3,54	174,2 \pm 4,32	170,6 \pm 5,03	167,6 \pm 5,68
Positif	189,2 \pm 1,92	185,4 \pm 2,70	173 \pm 2,92	180,2 \pm 2,39	187,6 \pm 2,97
Ekstrak	188,2 \pm 3,70	184,6 \pm 4,04	172,8 \pm 3,96	179,4 \pm 4,51	187 \pm 4,53
Fraksi N-Heksan	189 \pm 4,95	185,2 \pm 5,26	172,4 \pm 5,50	180,4 \pm 5,81	188 \pm 6,60
Fraksi etil asetat	188,4 \pm 3,58	185 \pm 3,54	173,4 \pm 4,93	181,2 \pm 4,49	189 \pm 3,94
Fraksi air	185,8 \pm 3,83	181,8 \pm 3,42	169,4 \pm 4,16	174,8 \pm 4,49	181,2 \pm 3,90

6. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Tikus

Pengukuran kadar glukosa tikus dilakukan untuk memperoleh data persentase penurunan kadar glukosa darah tikus dimulai sejak awal masa adaptasi, ketika diinduksi STZ-NA, dan setelah perlakuan dengan menggunakan sediaan uji. Data

pengukuran yang diukur terdiri dari hari ke-0 (T0), hari ke-3 (T1), hari ke-24 (T2), hari ke-31 (T3), dan hari ke-39 (T4). Data rata-rata kadar gula darah dan profil kadar glukosa darah kelompok hewan uji pada setiap waktu pengukuran dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Rata-rata kadar glukosa darah tikus

Kelompok	Rata-rata kadar glukosa darah tikus (rata-rata \pm SD)						% Aktivitas
	T0	T1	T2	T3	T4	AUC Total	
Normal	70,40 \pm 4,10	72,13 \pm 3,71	74,76 \pm 3,27	76,11 \pm 2,84	77,43 \pm 2,01	2821,50	-
Negatif	72,15 \pm 5,80	260,82 \pm 3,13	273,36 \pm 2,46	275,65 \pm 2,94	277,60 \pm 2,73	9967,06	0,00
Positif	73,60 \pm 5,01	259,34 \pm 2,27	271,40 \pm 2,20	162,90 \pm 2,76	106,88 \pm 2,61	8536,48	14,35
Ekstrak	70,76 \pm 7,41	257,05 \pm 3,88	272,45 \pm 3,37	176,72 \pm 2,98	119,93 \pm 2,46	8661,78	13,10
Fraksi N-Heksan	69,49 \pm 4,88	257,54 \pm 0,99	272,80 \pm 3,23	178,70 \pm 3,40	121,60 \pm 3,10	8690,40	12,81
Fraksi etil asetat	69,82 \pm 4,43	259,34 \pm 2,83	274,41 \pm 3,37	169,62 \pm 3,84	110,00 \pm 3,12	8630,86	13,41
Fraksi air	72,44 \pm 4,69	256,39 \pm 3,16	271,19 \pm 3,01	189,39 \pm 3,87	134,51 \pm 3,46	8778,54	11,92

Pembahasan

Hasil rendaman serbuk, ekstrak, dan fraksi pada daun genjer terbilang cukup besar sehingga berpotensi dapat digunakan oleh masyarakat dalam pengobatan tradisional. Hasil fraksi etil asetat terlihat memiliki rendemen yang paling tinggi dibandingkan fraksi lainnya, kemungkinan karena senyawa yang ada pada daun genjer kebanyakan bersifat semi polar sehingga mudah

tertarik oleh pelarut etil asetat (Moldoveanu & David, 2015).

Hasil identifikasi golongan senyawa kimia dengan metode KLT diperoleh bahwa pada ekstrak etanol daun genjer mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, maupun terpenoid, pada fraksi n-heksan mengandung senyawa alkaloid, sedangkan pada fraksi etil asetat dan fraksi air mengandung flavonoid, saponin, dan terpenoid. Etanol memang dikenal memiliki

struktur yang mampu menarik berbagai macam senyawa dari polar hingga non polar, sehingga keempat senyawa yang diidentifikasi memberikan hasil yang positif (Moldoveanu & David, 2015).

Data pada tabel 2 menunjukkan bahwa pada hari ke-3 (T1) hingga hari ke-24 (T2) merupakan waktu di mana tikus pada masing-masing kelompok (terkecuali kelompok normal) mengalami penurunan berat badan yang menandakan bahwa tikus telah teridentifikasi mengalami DM. Penurunan berat badan disebabkan karena terjadi defisiensi insulin sehingga menyebabkan terganggunya metabolisme protein dan lemak yang mengakibatkan penurunan berat badan (Rias & Sutikno, 2017). Insulin berperan dalam metabolisme glukosa menjadi energi, apabila tubuh tidak mampu menghasilkan energi maka tubuh secara otomatis akan mengolah zat-zat lain untuk diubah menjadi energi seperti lemak. Penggunaan atau penghancuran lemak dan protein menyebabkan menurunnya berat badan (Albu et al., 2010). Data hasil penimbangan berat badan kemudian dilakukan uji statistik dan hasil uji menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada setiap data pengukuran berat badan tikus di setiap kelompok ($P > 0,05$).

Pada hari ke-31 (T3) dan pada hari ke-39 (T4) dilakukan penimbangan berat badan. Hasil penimbangan berat badan pada T3 dan T4 menunjukkan berat badan pada setiap kelompok perlakuan (terkecuali kelompok normal dan negatif) mengalami peningkatan namun belum mencapai berat badan awal sebelum DM (T0). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada data pengukuran berat badan tikus di setiap kelompok ($P < 0,05$). Berdasarkan hasil uji statistik *Post Hoc* menggunakan *Tukey* pemberian glibenklamid pada kelompok kontrol positif mampu memberikan efek peningkatan berat badan paling baik dan mendekati kelompok kontrol normal. Hal ini menunjukkan bahwa glibenklamid secara tidak langsung mampu memberikan efek perbaikan

pada BB tikus yang mengalami DM. Glibenklamid bekerja merangsang sekresi insulin dengan demikian metabolisme glukosa dan transpor glukosa dapat berjalan normal kembali sehingga terjadi peningkatan berat badan (Montague et al., 2015). Kenaikan berat badan juga terjadi pada kelompok sediaan uji (ekstrak, fraksi n-heksan, fraksi etil asetat, dan fraksi air). Pemberian fraksi etil asetat dosis 100 mg/kg BB mampu memberikan efek peningkatan berat badan paling mendekati kelompok kontrol positif.

Hasil uji normalitas menunjukkan data pengukuran kadar glukosa pada masing-masing kelompok terdistribusi normal dengan nilai signifikansi $P > 0,05$. Hasil uji homogenitas menggunakan *Levene Test* menunjukkan bahwa data pengukuran pada setiap kelompok bersifat homogen ($P > 0,05$). Hasil uji *One Way Anova* diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan signifikan pada hasil pengukuran menurunnya kadar glukosa di setiap kelompok perlakuan ($P < 0,05$). Untuk melihat perbedaan penurunan kadar glukosa pada masing-masing kelompok dilakukan uji *Post Hoc* menggunakan *Tukey*. Hasil uji menunjukkan bahwa penurunan kadar glukosa darah tikus kelompok kontrol positif (glibenklamid) yang paling mendekati kadar glukosa normal (kelompok normal) jika dibandingkan dengan kelompok sediaan uji. Pada kelompok sediaan uji, penurunan kadar glukosa darah tikus kelompok fraksi etil asetat yang paling mendekati kadar glukosa kontrol positif dan kadar glukosa kelompok normal.

Fraksi etil asetat dari ekstrak etanol daun genjer diketahui memiliki senyawa terpenoid. Pada keluarga Alimataceae seperti daun genjer, senyawa terpenoid dari golongan protostane yaitu alisol F diketahui mampu menghambat enzim α -glukosidase sehingga menyebabkan penundaan absorpsi dan digesti glukosa (Sharma et al., 2018). Dari mekanisme kerja senyawa yang ada pada daun genjer ini, masyarakat dapat menggunakan fraksi etil asetat daun genjer sebagai opsi obat alternatif untuk hiperglikemik dengan

mengkonsumsinya sebelum makan, sehingga mengurangi absorpsi gula oleh tubuh.

Kesimpulan

Pemberian fraksi-fraksi ekstrak etanol daun genjer (n-heksana, etil asetat, dan air) dapat menurunkan kadar glukosa tikus diabetes nefropati yang diinduksi STZ-NA. Fraksi etil asetat dosis 100 mg/kg BB memberikan efek paling optimal terhadap efek penurunan kadar glukosa tikus diabetes nefropati.

Daftar Pustaka

- Albu, J. B., Heilbronn, L. K., Kelley, D. E., Smith, S. R., Azuma, K., Berk, E. S., Xavier Pi-Sunyer, F., & Ravussin, E. (2010). Metabolic changes following a 1-year diet and exercise intervention in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, *59*(3), 627–633. <https://doi.org/10.2337/db09-1239>
- Atangwho, I. J., Ebong, P. E., Eteng, M. U., Eyong, E. U., & Obi, A. U. (2007). NEffect of Vernonia amygdalina del leaf on kidney function of diabetic rats. *International Journal of Pharmacology*, *3*(2), 143–148. <https://doi.org/10.3923/ijp.2007.143.148>
- Betteng, R. (2014). Analisis Faktor Resiko Penyebab Terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2 Pada Wanita Usia Produktif Dipuskesmas Wawonasa. *Jurnal E-Biomedik*, *2*(2). <https://doi.org/10.35790/ebm.2.2.2014.4554>
- Farombi, E. O., & Owoeye, O. (2011). Antioxidative and chemopreventive properties of Vernonia amygdalina and Garcinia biflavonoid. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *8*(6), 2533–2555. <https://doi.org/10.3390/ijerph8062533>
- Hanani, E. (2015). Analisis Fitokimia. In *Egc*.
- Kusuma, F. (2015). *Efek Ekstrak Etanol Daun genjer (Vernonia amygdalina Del.) terhadap Kadar Glukosa Darah pada Mencit Swiss Webster Jantan*. Universitas Kristen Maranatha.
- Moldoveanu, S., & David, V. (2015). *Chapter 6. Solvent Extraction* (pp. 131–189). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-54319-6.00006-2>
- Montague, A., Topeff, J., & Katzung, K. (2015). High dose insulin to treat propranolol toxicity in a 7-month-old infant. *Clinical Toxicology*, *53*(7), 740. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed16&NEWS=N&AN=72003678>
- Nugroho, A. E. (2006). Hewan Percobaan Diabetes Mellitus: Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. *Biodiversitas, Journal of Biological Diversity*, *7*(4), 378–382.
- Remuzzi, G., Arrigo, S., & Ruggenenti, P. (2002). Nephropathy in Patients With Type 2 Diabetes. *The New England Journal Of Medicine*, *346*(15), 1145–1151.
- Rias, Y. R., & Sutikno, E. (2017). Hubungan Antara Berat Badan Dengan Kadar Gula Darah Acak Pada Tikus Diabetes Mellitus. *Jurnal Wiyata*, *4*(1), 72–77.
- Riskerdas. (2018). Laporan Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan Badan Penelitian Dan Pengembangan Republik Indonesia. *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*.
- Saifudin, A. (2014). Senyawa Alam Metabolit Sekunder Teori, Konsep, dan Teknik Pemurnian. In *Journal of Natural Medicines* (Vol. 67, Issue 2). Deepublish.
- Sharma, B., Mittal, A., & Dabur, R. (2018). Mechanistic approach of anti-diabetic compounds identified from natural sources. *Chemical Biology Letters*, *5*(2), 63–99.
- Simatupang, T. A., & Wijaya, S. (2010). Nefropati pada pasien diabetes mellitus. *Journal of Medicine*, *9*(1), 30–37.